

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 02083326 A

(43) Date of publication of application: 23.03.1990

(51) Int. Cl. A61K 31/70
// C07H 17/08

(21) Application number: 63227353
(22) Date of filing: 10.09.1988
(30) Priority: 10.09.1987 WO 87US 8702317

(71) Applicant: PFIZER INC
(72) Inventor: REMINGTON JACK S

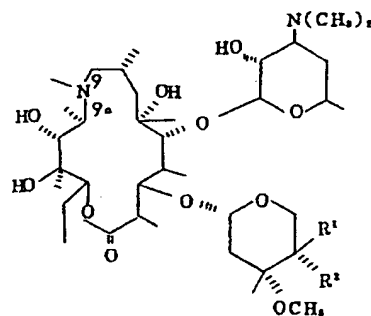
(54) COMPOSITION FOR TREATMENT OF
PROTOZOAL DISEASE

pregnant and AIDS patient.
COPYRIGHT: (C)1990,JPO

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a composition for treating and preventing mammalian protozoal disease, especially effective for treatment of toxoplasmosis by including azithromycin derivative as an active ingredient.

CONSTITUTION: This composition for treating and preventing mammalian protozoal disease includes an antiprotozoal effective amount of an azithromycin of the formula (one of R^1 and R^2 is H and the other is OH or NH_2), 4"-epi- azithromycine, 4"-amino-4"-deoxy-azithromycine, 4"-epi-4"-amino-4"-deoxy- azithromycine or a pharmaceutically acceptable salt thereof with one or more kinds of pharmaceutically acceptable carriers and is effective to a treatment of toxoplasmosis (an infectious disease caused by a strain of *Toxoplasma gondii*) providing a problem to a patient having immune lesion such as female in



⑩ 特許出願公開

⑤Int. Cl. *

A	B1	K	31/70
C	B7	H	17/08

陸別記号

AEB

厅内整理番号

A 7417-AC

公開 平成2年(1990)3月23日

審査請求 未請求 請求項の数 10 (合5頁)

発明の名称	原虫感染症治療または予防用組成物
-------	------------------

特 國 昭63-227353

出 國 昭63(1968)9月10日

優先權主張 ④1987年9月10日④世界知的所有權機關(WO)④PCT/US87/02317

◎発 明 者 ジャック・サミュエル・リーミントン アメリカ合衆国カリフォルニア州メンロ・パーク、ヴァ
ル・バリアソ・アベニュー 1995

⑨出 題 人 ファイザー・インコー
 ボレータフド

アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・
フォーティセカンド・ストリート 235

④代理人 弁恩士 湯淺 義三 外4名

1. (發明 の 名 義)

胆碱能性药物解支亢于胆碱酯酶

2 (特許請求の範囲)

1. 70804147.

4'-エビ-アジスロマイシン、

4'-アミノ-4'-デオキシ-アウロマイ
シン。

しくは

4'-エビ-4'-アミノ-4'-デオキシ-ア
ジスロマイシン。

またこれらの両極限的に受容できる塩の収量は有効量を基学的に受容できる1種または2種以上のマッリヤーと共に含む。哺乳動物の尿虫感染症の治療にまたは予防用組成物。

2. アジスロマイシンまたはその塩類学的に受容できる塩を含む請求項1記載の組成物。

3 アジスロマイシン・二水和物を含む固形剤
1錠の組成物。

4. 4'-エピ-アジスロマイシンをたはせの異

科学的に受容できる値を含む請求項！記載の塩類

5. 4'-アミノ-4'-デオキシアジスコマイシン
メタは、その薬学的に受容できる塩を含む結晶
項1不純物の混合物。

△ トキソプラズマ ゴンジイ (Toxoplasma gondii) の菌株による鼠脳感染の培養または予防のための精製法！細胞の粗産物。

2 アジスロマイシンまたはその薬理学的に受容できる塩を含む固形剤の記載の組成物。

8 アジスロマイシン・二水和物を含む請求項7記載の組成物。

2. 4'-エピ-アジスロマイシンを含む請求項6記載の結晶物。

1. 4'-アミノ-4'-デオキシ-アリスロマイシンを含む菌液の配製の反応物。

3. (發明の要旨を説明)

本発明は、下記で定義するような式(II)の化合物すなわちアジスロマイシン、その4'-エピマー及び対応する4'-デオキシ-4'-アミノ同族体の塩

乳動物における全身性感染症の発生。特に妊婦中の女性及び免疫不全性であるエイズ患者のような患者において見られるトキソプラズマ症、トキソプラズマ *Toxoplasma gondii* の感染による感染症の発生への使用に関する。

アリスロマイシンは9-アザ-9-メチル-9-デオキシ-9-オキシエリスロマイシンA、すなわちエリスロマイシンAから修飾される広範囲スペクトルの抗菌性化合物のU. S. A. N. (集合名称)である。アリスロマイシンはブライト(Bright)の米国特許第4,747,688号及びコブレム(Kobrel)等の米国特許第4,512,559号によって独立的に開示されている。これらの特許では「N-メチル-11-アザ-10-デオキシ-10-ジヒドロエリスロマイシンA」なる名称が用いられている。このより大きい系統的名称は「有機化学」IUPAC命名法(IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry) 1979年版、ペーガモン・プレス(Pergamon Press), 1979, 68-70,

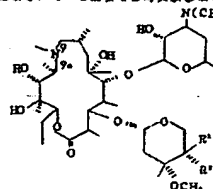
459, 500-503頁の環状糖・糖充命名法に添づくものである。エリスロマイシンAから修飾された広範囲スペクトルの抗菌物質である4'-エビ-アリスロマイシン(4'-エビ-9-アザ-9-メチル-9-デオキシ-9-オキシエリスロマイシンA)、4'-アミノ-4'-デオキシ-アリスロマイシン(4'-アミノ-9-アザ-9-メチル-9-デオキシ-4'-デオキシ-9-オキシエリスロマイシンA)及び4'-エビ-4'-アミノ-4'-デオキシアリスロマイシンA(4'-エビ-4'-アミノ-9-アザ-9-メチル-9-デオキシ-4'-デオキシ-9-オキシエリスロマイシンA)はそれぞれ、ブライトの米国特許第4,524,889号、ハウスケ(Hauske)とナゲル(Nagel)の米国特許第4,512,982号及びハウスケとナゲルの上記引用文の对象である。

哺乳動物における感染症、特にヒトにおけるトキソプラズマ症に対して効果的である薬物は常に切望されている。この疾患の伝染は感染のう蝕を含む生肉もしくは不衛生な肉類を摂取すること

とによって、または牛乳や肉中の卵から起こる。妊婦中または妊娠前に一次感染した母体から経胎盤的に伝染した新生児の先天性トキソプラズマ症は自然死産、流産または死産、欠陥出生、または感染的疾患を有する小児の出生を招来することがある。この疾患は免疫系の弱化したヒト、特に生命の危険のある感染性であるトキソプラズマ感染が一般に見い出されるAIDS(後天的免疫不全症候群)に罹患した患者では、脳障害及び死亡をも招来することがある。今までは、特に感染の基盤群では多くの副作用を有する比較的有害な治療法であるピリメタミンとスルホンアミドによる薬物の治療に代る治療法は存在しなかった。AIDS患者の約20%はトキソプラズマ感染に対して自衛的であり、これらの自衛的性質の約30%はトキソプラズマ感染に罹ると思われ、このことはこの患者群における重大な問題である。最近のある研究系列では、患者の約50%が死亡し、死に至るまでのメソアン時間は4か月であった。さら

に、再発率も非常に高いので、初期治療と患者を生存させるための抑制療法の間隔に侵襲することとなる新しい薬物が必要とされている。

マクロライド系抗菌物質、ロキシメロマイシン(エリスロマイシンAの9-(0-(2-ノリカンエトキシ)メチル))オキシムがマウスにおけるトキソプラズマ症に対して有効であることが、最近報告されている(カフリン(Hofflin)とレミントン(Remington)の「抗菌剤と化学療法(Antimicrobial Agents and Chemotherapy)」51巻、546-548頁(1987))。及びこれに記載されている主要な参考文献を参照のこと。



特開平2-83326 (3)

- (1a) $R^1 = OH, R^2 = H$ アジスロマイシン
 (1b) $R^1 = H, R^2 = OH$ 4'-エピ-アジスロマイシン
 (1c) $R^1 = NH_2, R^2 = H$ 4'-アミノ-4"-デキサ-アジスロマイシン
 (1d) $R^1 = H, R^2 = NH_2$ 4'-エピ-4"-アミノ-4"-デキサ-アジスロマイシン

R_1 と R_2 の一方が水素であり、他方がヒドロキシまたはアミノである式(1)の化合物(ここでは便宜上アジスロマイシン誘導体と呼ぶ、上記参照)が原虫(Protozoa)、特にトキソプラズマ(Teozoplasma) 菌に対して著明な有効な殺菌を示し、ヒトを含む哺乳動物における感染症の治療または予防用薬剤の基礎物質であることが、今回判明した。これらの化合物はトキソプラズマ ゴングイ の菌性による感染症であるトキソプラズマ症の治療に特に有効である。トキソプラズマ症は上流のよう経過している女性及び免疫不全のある患者において特に問題である。

本発明は容易に実施される。式(1)の化合物は上記の特開特許第4474768号、第4512982号及び第4524889号(ここに参考文献として関係する)の方法によって製造される。このために特に重要な形態のアジスロマイシン(1a)は下記の実施例に述べる方法によって製造される。哺乳動物の感染治療の基礎または予防における式(1)の化合物の有効性は、マウスのトキソプラズマ ゴングイ 感染症モデルにおけるそれらの顕著な活性によって実証される。例えば、アジスロマイシン(1a)がネズミトキソプラズマ症に対して強い in vivo 活性を示すことが判明した。T. ゴングイ の有毒な巨細胞のチヤロイ10³ を腹腔内感染させ、24時間後アジスロマイシン200mg/kg/日を飼育装置法(ポリエチレンダリロール200日中可溶化)によって10日間経口的に投与したマウスは全て生き残った。100mg又は500mg/kgの量はそれぞれ80%と20%の生存率を生じた。さらに実験は、感染後5日間毎日200mg/kgの1日量投与が

10³ RH チヤロイ 感染マウスの100%生存率を生ずることを明らかにした。さらに、この感染の潜伏期は10³ RH チヤロイ 感染後72時間目のように遅く感染した場合にも、感染マウスの100%を保護した。付加の実験として、T. ゴングイ のC56黒性の10³ チヤロイ で腹腔内感染させ、200mg/kg/日で10日間投与したマウスの70%が生きたが、非感染対照では10%が生きたにすぎないことを明らかにした。これらの結果は、アジスロマイシンがT. ゴングイ 感染に対して非常に有効であることを示唆している(これらのネズミトキソプラズマ症モデルのさらに詳しい説明に関しては、上記カプリン等の文献とそこに記載されている参考文献を参照のこと)。哺乳動物における全身性感染症治療、特にトキソプラズマ ゴングイ の菌性による、ヒトにおけるトキソプラズマ症の治療または予防には、菌性学的に感受性のある宿主に式(1)の化合物を経口投与または経口投与する。薬物を予防手段として投与する場合に特に、経口投与が一

般的に好ましい。しかし、トキソプラズマ症の重症な症例に急性投与する場合に特に、非経口投与が好ましく、投与経路は正常限の範囲で決定すべき問題である。好ましい用量範囲は、投与経路に因るべく、1日1回量としてまたは分割1日量として約5~100mg/体重kg/日である。予防的状況では、特に生命の危険のある感染症例では、主治医の量でこれより高用量が処方される。哺乳動物における全身性感染治療、特にヒトにおけるトキソプラズマ症の治療または予防に用いる場合には、菌性学的に感受性のある宿主に式(1)の化合物を急性投与することができ、慢性化合物と菌性学的に感受性のあるチヤロイまたは菌性学的に感受性のある巨細胞として投与するのが好ましい。このような菌性学的な巨細胞は、経口投与または非経口投与のいずれであっても、例えばここに参考文献として関係する上記米国特許第4474768号、第4512982号及び第4524889号に記載されている製造方法に従って製造される。

特開平2-83326(4)

本発明を次の例によって説明するが、本発明はこれらの例の範囲に限定されない。

例 1

非塩性アジスロマイシン-二水和物

方法 A

製造例 1 の非塩性一水和物 (100g; 含水量: 5.1%)、ナトリウムヒドロゲン (220g) 及び クイノウス (5g) を 500ml-ニッケルマイヤ-フラスコ中で一層にし、30分間攪拌し、ナトリウムヒドロゲン溶液 20g を用いて昇過した。一層にした昇過物を 5g 九水フラスコに移し入れた。この溶液を攪拌し、 H_2O (20ml) を加えた。5分間攪拌後ヘキサン (1800ml) を 5分間かけて加え、攪拌し昇過した。18時間の攪拌後昇過物をニッケルマイヤ-フラスコ 1x10g を用いて昇過によって回収し、カール-フィッシャー (Karl Fisher) による $4.6 \pm 0.2\%$ H_2O になるまで乾燥させた。収量 82.5g。

方法 B

製造例 1 の非塩性一水和物 (197.6g) とナトリウム

ヒドロゲン (430g) を反応器に投入し、混合物を乳白色懸濁液になるまで攪拌した。加熱後 (10g) とクイノウス (10g) を加え、混合物を 15分間攪拌し、ヘキサン 800ml で回収し、攪拌のためにヘキサン 250ml を用いてクイノウスベッド上で攪拌させた。一層にした昇過物をヘキサンによって 2500ml になるまで回収し、34℃に加熱した。攪拌しをから H_2O 2.47g を加えた。混合物を乾燥まで攪拌し、5時間攪拌後、乾燥物を回収し、方法 A と同様に乾燥した。収量 177.8g。

二水和物は 124℃で急激に溶解する (加熱速度: 10℃/分); 示差熱分析 (加熱速度: 20℃/分) は 127℃での吸熱を示し、融点分析 (加熱速度: 50℃/分) は 100℃での 1.8% 重量損失と 150℃での 4.3% 重量損失を示した。

IR (KBr) 5953, 3553, 3488, 2968, 2950, 2888, 2872, 2827, 2780, 2089, 1722, 1664, 1462.

1426, 1380, 1359, 1344, 1326, 1316, 1282, 1270, 1252, 1167, 1167, 1157, 1125, 1107, 1082, 1050, 1004, 993, 977, 955, 950, 902, 986, 879, 864, 853, 803, 794, 775, 756, 729, 694, 671, 661, 637, 598, 571, 526, 495, 459, 399, 374, 321 and 207 cm^{-1} ; $(\epsilon)_D^{25} = -41.4$ ($C=1, CHCl_3$).

元素分析値:

$C_{18}H_{27}N_5O_{10} \cdot 2H_2O$ としての計算値:
C, 58.14; H, 9.77; N, 3.57; OCH₃, 5.95; H_2O , 4.59.

実 験 値:

C, 58.62; H, 9.66; N, 3.56; OCH₃, 4.11; H_2O , 4.49.

中和当量 (1:1 $CH_3CN:H_2O$ 中 0.5N HCl)

計算値 74.5, 実験値: 59.54

含水量 4.1% (乾燥後求め) またはヤングの乾燥させた二水和物サンプルは相対湿度 35%, 75%

または 100% において迅速に水を吸収して、二水和物としての理論含水量 (4.6%) に達した。35% または 75% の相対湿度では、含水量は少なくとも 4日間本質的に一定であった。100% 相対湿度では、含水量はさらに約 5.2% まで上昇し、このレベルに次の 5日間本質的に一定であった。

相対湿度 18% に維持した同じ二水和物のサンプルは徐々に水を失った。488の含水量は 2.5% であり、12日目の含水量は 1.1% であった。

例 2

非塩性アジスロマイシン

次の表は成分を完全に混合した:

アジスロマイシン二水和物	12685g
(乾燥物に基づいて 1200g)	
マクロ-ス	23000g
ランゲナクワ-三塩化二水和物	250g
安息香酸ナトリウム	90g
ヒドロキシプロピルセルロース	40g
サリチン酸	40g

図1等の公知食品添加剤 3gまたは好ましい色を得る
ための必要に応じて
図1等のフルーシ及び/ 440gまたは好ましい風味
またはパルプ調剤料 を得るための必要に応じて

生成した混合物はアジスロマイシン有効成分
47.75mg/gを含有する。コヘク色ねじ込キ
ャビン(40ml)にブレンド10.47gを完て
んする。該溶液として瓶口密封する前に、蒸留水
(25ml)を加え、混合物を撹とうする。この混
合物をヤシ1杯(5cc)はアジスロマイシン100
mg量を与える。投与量を適量に調整することによ
って、これより多いまたは少ないアジスロマイシ
ン用量となる。

例 5

瓶口密封用アジスロマイシン・カプセル(250mg)

次の成分を正確に秤量し、一撹にし、適量をブ
レンド・内で15分間撹拌する。

しくは250mg以上275mg以下含有するカプセ
ル用を製造した。
カプセルのサイズ、充てん重量及び混合物中の
アジスロマイシンの割合を正確に定めることによ
って、アジスロマイシン有効成分100mg、125
mg、575mgまたは500mgを含むカプセルが製
造される。

4'-エビ-アジスロマイシン、4'-アミノ-4'-
デオキシ-アジスロマイシン及び4'-エビ-4'-
アミノ-4'-デオキシ-アジスロマイシンカプ
セル剤を、アジスロマイシンの代りに該混合物の有効
成分(蔗糖塩基として効力を発現)を用いた点以
外は同様にして、製造する。

例 4

瓶口密封用アジスロマイシン錠剤(250mg)

次の成分を正確に秤量し、一撹にし、適量をブ
レンド・内で30分間ブレンドする：

特開平2-83326(5)

本特アジスロマイシン 356.09g*
*(加水物に基づく)32500g)
加水ラクトース 2015.9g
コンスタ-テ 611.0g

混合物を前方にナイフを挿入して最低2.5mmア
ート(0.95")付をフィット(Fits)J.T.と
して撹拌し、撹拌した混合物をさらに15分間撹
拌し、秤量した。得られた撹拌・乾燥した混合物
(597.22g)をメタアリン酸マグネシウム：ラ
クトース固形ナトリウムの9：1の割合で混合物
(916.5g)と共に5分間撹拌し、3/4"平皿
パンを6個所に挿入したストークス(Stokes)
DD-2上でブレンドをさらに撹拌し、スラフを
再撹拌と上述のような付加的な撹拌によって乾燥
化した。生成した乾燥ブレンド(586.9g)に付
加的な9：1の割合で混合物(2.5g)を混合し、
混合物をザナシ(Zanasi)RM-65カプセル製
造機により充てん重量465±25mgで40カ
プセルに封入し、アジスロマイシン有効成分を好ま

アジスロマイシン二水合物 1424.50g*
*(加水物に基づく)134850g)
二塩基性リン酸カルシウム 2220.50g
A.C-D.L-B.O.L 1620.0g
メタアリン酸マグネシウム 1242.7g

この混合物を前方にナイフを挿入して3.600
mmの深さのアート(0.125")付をフィッ
トパトリック(Patrick)D撹拌機で撹拌
し、さらに30分間撹拌した。得られた撹拌ブレ
ンド(591.92g)にメタアリン酸マグネシウム
785.8gをさらに加え、5分間撹拌し、攪拌した。
次に混合物を前方に付いて撹拌し、上述のよう
に再撹拌し、5分間撹拌した。付加的なメタアリン
酸マグネシウム(594.5g)を生成した混合物
(592.445g)に加え、撹拌を5分間続け、混合
物を強制フィーダーと82°×5/8"上部及び下部
円形パンチを備えたキリアン(Killian)製錠
機で錠剤化した。各錠剤は787mg±57mgを有
し、アジスロマイシン有効成分を250mg以上

27.5℃以下を有した。

例 5

貯蔵内または箱内内装剤用アジスコマイシン

無菌環境下で、殺菌済みの無菌の器具と併用して、圧封用水10.949gを配合フラスコに投入した。無水クエン酸4.944gを加え、攪拌して溶解させた。別のフラスコ内で水酸化ナトリウム5.10gを水6.90gに溶解した。後者の一添(7.55g)を用いてメレンのpHを4.3~5.09±0.02に調整した。アジスコマイシン二水和物6.425g(無水塩当量6.425gに等しい)を加え、水酸化ナトリウム4.0gをさらに加えて、混合物のpHを6.60±0.1に調整した。水(6.0745g)を加えて塩成溶液の最終重量を18.9489gにした。適量の場合には、この段階で溶液を1リットルフィルターによって無菌ろ過した。充てん容器を用いて、50mlフラスコにバイアルにそれぞれ、この溶液15.0±0.45gを充てんし、灰色テフロンストッパーでゆるく栓差し、乾燥瓶に入れて乾燥乾燥固体として

混合物を同様に乾燥し、 H_2O 4.00%で充てんし、5.0%のpHで10.5%に調整した。水層を分離し、併録をCHCl₃ 2×100mlで抽出した。有機層を一箇にし、真空下で35.0%になるまでストリップさせ、エタノール45.0mlで2回希釈し、35.0%になるまで再度ストリップさせ、最後に H_2O 10.00%で1時間かけて希釈し、 H_2O 25.0%の添加後スラリーが形成し始めるときに、15分間停止させた。固形物をろ過によって回収し、50℃において24時間乾燥させた。収量8.5g、融点15.6℃。元素分析(加熱速度20℃/分)は14.2℃における暴熱を示し、熱重量分析(加熱速度30℃/分)は100℃において2.6%重量損失、150℃における4.5%重量損失を示す。含水率5.92%、エタノール含量1.09%。

元素分析値:

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (エタノール含量と含水率に調整して計算)としての計算値:
C, 58.46%; H, 9.78%; N, 3.74%; アルコキシ,

特開平2-83326 (8)

アジスコマイシン有効成分5.1±0.5%をそれぞれ含むバイアルを得た。箱内または貯蔵内装剤の調製、圧封用水(10ml)を圧封器によってストッパーを通して投入し、乾燥乾燥固体を瓶とによって溶解した。バイアルの周囲に全内容物を圧封器に低く上げ、貯蔵内または箱内に圧封する。

例 6 例 1

臭気性アジスコマイシン-水混合物

コブレン等の米国特許第4,517,359号のメチル化方法及びブライの米国特許第4,474,768号の結晶化方法に改良の概観で、9-デカノ-9-アザ-9-オキソ-エリスコマイシンA(以下に、11-アザ-10-デカノ-10-ジヒドロエリスコマイシンAと呼ばれた、100g, 0.218mol)を攪拌しながらCHCl₃ 400ml中に溶解した。4% (9.6g, 1.04ml, 0.549mol)とホルムアルデヒド(3.7g, 1.64ml, 0.549mol)と4~5分間かけて加え、混合物を20時間室温で加熱した。

4.67

内 容 値:

C, 58.40%; H, 9.29%; N, 3.50%; アルコキシ,

4.52

一水和物(含水率5.2%)のサンプルを相対湿度18%に14日間維持した。サンプルは最初の24時間水を失い、理論含水率(2.55%)を有する一水和物を生じた。これ以後この含水率は14日間実質的に一定に保持され、14日目には2.26%の値が記録された。

相対湿度35%では、同じ一水和物のサンプルの含水率が迅速に5.6%まで上昇し、この場合この値は少なくとも5日間実質的に一定に保持された。相対湿度75%と100%においても同様に、含水率は迅速に上昇したが、今度はそれぞれ6%と7.2%の高レベルに少なくとも5日間維持された。

代 理 人 弁 理 士 岡 本 三 郎
(外4名)